

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 32

NOTIONS NOUVELLES
APPORTÉES AU PALUDISME
PAR
LA MALARIATHÉRAPIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 11 Décembre 1933

PAR

Georges-François-Justin IMBERT

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à TOULON (Var), le 3 décembre 1909.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur.....	Président.
		PETGES, professeur.....	Juges.
		DAMADE, agrégé... ..	
		JOULIA, agrégé... ..	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
8, Place Saint-Christoly

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548415_0072

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 32

NOTIONS NOUVELLES
APPORTÉES AU PALUDISME

PAR

LA MALARIATHÉRAPIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 11 Décembre 1933

PAR

Georges-François-Justin IMBERT

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à TOULON (Var), le 3 décembre 1909.

Examineurs de la Thèse

MM. BONNIN, professeur.....	Président,
PETGES, professeur.....	
DAMADE, agrégé.....	Juges.
JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSEON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER, BEILLE, CASSAËT

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL
id.....	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale.....	N.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie).

PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).

R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Ob-stétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	AUBERLIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Physique médicale.....	N.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie.....	N.
id.....	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
id.....	N.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	N.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Accouchements.....	RIVIÈRE.		
Ophtalmologie.....			
Ortiopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			MM. CABANNES (en congé).
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			N.
id.....	Clinique dentaire.....		GOURDON.
			DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MA MERE

A qui je dois tout.

A MON PERE

Avec toute mon affectueuse reconnaissance.

A MON ONCLE GEORGES LARDIER

Bien faible témoignage de ma grande affection.

A MES AMIS

LES DOCTEURS MARCEL ORSINI ET PIERRE DE LAJUDIE

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ

*Professeur à l'Ecole du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF BRUN

*Sous-Directeur à l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,*

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

*Officier de l'Instruction publique.
Professeur de Médecine coloniale et de Clinique des maladies exotiques
à la Faculté de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Nous le remercions vivement de l'honneur qu'il nous fit et de l'intérêt qu'il nous porta en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. le Docteur André, dont les conseils et la sollicitude nous ont été si précieux dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il veuille bien croire à notre vive et respectueuse reconnaissance.

NOTIONS NOUVELLES APPORTÉES

AU

PALUDISME

PAR LA MALARIATHÉRAPIE

INTRODUCTION

La méthode qui a déjà permis de guérir de nombreux cas de paralysie générale et de faire effondrer la notion de démence incurable en psychiatrie, la malariathérapie, a eu d'heureuses répercussions également dans l'étude du paludisme.

Elle a entraîné l'acquisition de notions nouvelles sur cette infection. L'inoculation de l'hématozoaire à l'homme constitue, en effet, une véritable méthode expérimentale, que l'on peut provoquer à loisir, suivre avec rigueur, et qui, de plus, ouvre un champ d'action important pour étudier la genèse du paludisme, son incubation, son évolution, sa thérapeutique même. Ainsi se dessine aisément pour nous le plan à suivre pour mettre en relief ces notions nouvelles, que nous allons essayer d'assembler et de discuter.

Mais nous tenons d'emblée à insister sur un point, c'est que le paludisme d'expérience n'est pas exactement superposable au paludisme naturel, qu'il existe des nuances entre l'impaludation et le paludisme. Néanmoins, ces deux affections présentent assez de rapports pour qu'on puisse les comparer utilement et faire bénéficier l'une des renseignements apportés par l'autre.

CHAPITRE PREMIER

L'INOCULATION DU PALUDISME EXPERIMENTAL DEDUCTIONS

Il y a longtemps que l'on a démontré la possibilité de transmission directe de l'hématozoaire à l'homme sain. Gerhardt réalisa cette expérience en 1884, en faisant à un sujet sain une injection intraveineuse de sang de paludéen. Plus tard, Manson démontra la possibilité de transmission directe par des anophélins infectés en faisant piquer son propre fils par ces moustiques.

Enfin, Wagner Jauregg, en 1917, érigea en méthode les injections de sang d'impaludé, après avoir remarqué que la fièvre expérimentalement créée pouvait influencer favorablement certaines maladies, la paralysie générale surtout. Or, ces injections se pratiquant de plus en plus, quantité d'auteurs se sont intéressés à la question et ont contribué à modifier diverses connaissances sur la biologie de l'hématozoaire qui paraissaient pourtant définitivement établies.

I. — *L'anophèle est-il indispensable pour transmettre le paludisme ?*

Il est classique de dire que, pour provoquer du paludisme, il faut deux facteurs : l'homme et l'anophèle, le premier hôte intermédiaire entretenant la vie asexuée, le second hôte définitif chez lequel s'accomplirait la vie sexuée. Or, dans la malariathérapie, nous prenons le sang d'un individu en accès que nous inoculons à un deuxième individu sain; l'hématozoaire va se multiplier dans le sang de celui-ci par schizogo-

nie, les schizontes donnant des corps en rosaces qui donneront des mérozoïtes, lesquels iront parasiter de nouveaux globules, et ainsi de suite.

Le sang du deuxième individu peut servir aussi à inoculer la malaria à un troisième individu : le cycle asexué continuera. En définitive, « la même souche servira à inoculer successivement de très nombreux individus. Dans les centres de malariathérapie, c'est par centaines que l'on peut compter les passages d'une souche, sans qu'on n'ait jamais constaté d'atténuation marquée de la virulence de l'hématozoaire » (Journe).

Il existe ainsi au Val-de-Grâce une souche venant d'un malade rapatrié du Gabon et utilisée depuis 1925.

Par suite, on peut se demander si, dans la nature, semblable éventualité ne pourrait se produire. Plus clairement, est-ce qu'un insecte porteur quelconque, mouche, pou, puce ou punaise, aspirant le sang d'un paludéen et allant ensuite piquer un sujet sain, ne pourrait pas transmettre à ce dernier le paludisme ?

Cette hypothèse paraît *a priori* possible : Fribourg-Blanc, Bignani, ont obtenu des inoculations positives en injectant, non 2 à 5 cm³ de sang, comme on le fait habituellement, mais seulement une goutte de sang. (Il est vrai que l'insecte ne serait virulent que pendant le temps assez court où l'hématozoaire peut vivre dans une goutte de sang isolée du corps humain).

Cependant, il faut distinguer l'impaludation du paludisme vrai. Ces insectes, autres que l'anophèle, qui transportent une goutte de sang d'un malade à un homme sain, réalisent l'impaludation, mais non le paludisme. Or, entre ces deux états existent de grandes différences. Ainsi nombre d'auteurs signalent que, dans l'impaludation expérimentale, les gamétocytes n'apparaissent dans le sang que pendant une durée de temps très éphémère, et ils expliquent cette particularité de diverses façons :

1° Pour Dionisi, l'anophèle, au moment de la piqure, trans-

mettrait à l'homme des sporozoïtes destinés à se transformer en gamétocytes, de sorte que, dans le paludisme expérimental par injections, ces sporozoïtes, futurs gamétocytes, n'existeraient pas.

2° Pour la plupart des autres auteurs (Kopeloff, etc.), les gamétocytes existent bien dans le sang des impaludés lorsque la souche n'a subi qu'un petit nombre de passages, mais ensuite ils disparaîtraient en vertu de la loi générale qui veut que disparaissent tous les éléments ne devant plus assurer de fonctions; or les gamétocytes, servant à la reproduction **sexuée** dans le corps du moustique, perdent tout rôle au cours des transmissions du paludisme expérimental par injections.

3° Nous pensons plus volontiers, avec le Professeur H. Bonnin, que l'apparition rare ou fugace des gamétocytes dans le paludisme expérimental est due à l'espèce de plasmodie utilisée; on sait, en effet, que les gamétocytes de *P. falciparum* apparaissent assez rapidement dans le sang des sujets, même en première infection, alors que ceux de *P. vivax* n'apparaissent généralement qu'au cours de rechutes. Du fait de cette absence habituelle de gamétocytes, les anophèles nourris du sang de paralytiques généraux impaludés ne pourraient généralement pas transmettre le paludisme vrai.

Mme Barzilaï-Vivaldi a procédé à des essais de transmission par *A. maculipennis* de deux virus de tierce bénigne. « L'un avait subi 80, l'autre 90 passages directs d'homme à homme (paralytiques généraux); ils produisirent des infections purement schizogoniques, sans formation de gamétocytes, et furent suivis de résultats négatifs : 120 anophèles nourris pendant 14 jours sur 11 paludéens inoculés avec ces deux virus, puis sur 6 sujets sains pendant 13 jours, et conservés à la température de 25 degrés, ne sont infectés et n'ont pas infecté les sujets sains. Ces derniers étaient cependant récepteurs, puisque l'injection intraveineuse de 2 cm³ de sang parasité leur a donné la maladie. » L'emploi du paludisme à des fins thérapeutiques est donc sans danger pour la santé publique, même dans les régions d'endémicité, si l'on se sert de virus exempt de gamétocytes.

Wagner Jauregg a aussi remarqué que, malgré un afflux extraordinaire de soldats paludéens à Vienne en 1919, aucun cas de nouvelle infection paludéenne n'eut lieu. Par conséquent, dit-il, il est invraisemblable que les paralytiques inoculés avec le paludisme représentent une source d'infection paludéenne. De même, dans les asiles d'aliénés situés dans les régions riches en anophèles, on n'a jamais constaté de cas de paludisme. Le seul cas connu du paludisme non inoculé dans un asile a eu lieu à Neustadt, où les médecins n'ont jamais appliqué la malariathérapie.

Cependant, Engel aurait réussi à transmettre le paludisme par des moustiques s'inoculant sur des paralytiques généraux; il croit que les premiers passages à travers les organismes humains n'empêchent pas la formation de gamétocytes que nous avons également observés assez souvent, dans le sang des paralytiques généraux de la clinique neurologique, inoculés par *Pl. vivax* (H. Bonnin et nous-même); il s'est servi d'une souche jeune de virus d'inoculation. Voici comment il procédait : Des lots d'anophèles comprenant 50 à 60 moustiques ont été mis à piquer sur des sujets infectés de tierce aux 7^e, 8^e, 9^e passages, dont le sang renfermait des gamétocytes. 3 moustiques sur 4 examinés 16 jours après la première prise de sang d'un sujet au 8^e passage de tierce bénigne montrèrent une infection stomacale à sporocystes; 4 jours plus tard, des sporozoïtes furent rencontrés par dissection dans les glandes salivaires d'autres moustiques du lot.

22 anophèles restant furent alors mis à piquer sur deux sujets n'ayant jamais contracté le paludisme. L'un d'eux, 21 jours plus tard, fut atteint de fièvre tierce bénigne typique; le second resta indemne. De plus, 50 p. 100 des anophèles qui avaient servi à l'expérience furent reconnus infectés.

Ces expériences pourraient être rapprochées des cas de paludisme autochtone, apparaissant dans des régions où, jusque-là, aucun cas n'avait été signalé : région de Noyon (Raymond et Grysez), région de Bercy-au-Bac (Burdin), Ar-

gonne (Denozoy et Péhu), etc. En général, ces foyers apparaissent en été dans des régions marécageuses, riches en anophèles, au contact des troupes coloniales, apportant des réservoirs de virus.

Wickels et Maas concluent aussi à un certain danger créé par la pratique étendue de la malariathérapie en citant le cas d'un malade infecté par un anophèle ayant piqué antérieurement un paludéen par inoculation. Mühlens et Kirschbaum sont du même avis, mais pensent que ce danger est pratiquement peu à craindre.

Tous ces résultats nous permettent de dégager les conclusions suivantes :

- 1° La transmission accidentelle par anophèle du paludisme d'inoculation semble possible, mais très rare.
- 2° Théoriquement, la propagation par simple transport par d'autres insectes piqueurs est également possible.
- 3° Au point de vue épidémiologique, il ne faut pas confondre l'impaludation et le paludisme vrai. Peut-être l'impaludation est-elle capable d'entraîner une véritable épidémie de paludisme vrai. C'est encore à démontrer.

II. — *Arguments apportés à la théorie pluraliste de l'hématozoaire.*

La théorie pluraliste de Golgi a été adoptée d'une façon générale par les savants du monde entier, mais nous allons voir qu'elle est consolidée par les inoculations thérapeutiques de malaria.

En effet, l'infection développée chez le receveur est toujours identique à celle du donneur. Selon que ce dernier est atteint de quarte, de tierce bénigne, de tierce maligne, ce sont les parasites de quarte, de tierce bénigne, de tierce maligne, qui sont en cause chez l'inoculé et qui restent tels pendant des années, malgré de multiples passages.

On n'a pas observé de transformation du parasite d'une

espèce dans l'autre. De même, lorsque le donneur est atteint de double infection, c'est une infection double qui se produit chez le receveur, avec un développement concomitant des deux parasites.

Chez trois malades ayant reçu sous la peau du sang infecté à la fois par *P. vivax* et *P. falciparum*, les parasites du type *vivax* se montrèrent les premiers, puis disparurent au moment où les parasites du type *praecox* se manifestèrent à leur tour. Ainsi l'apparition d'un plasmodium amène la disparition de l'autre. L. J. Leisermann (1932) explique ainsi les variations saisonnières de *P. vivax* et de *P. falciparum* observées un peu partout, le premier prédominant au printemps, le second en automne. Ce dernier résultat explique pourquoi cette infection double avait fait admettre un moment la théorie uniciste.

Cependant, cliniquement, les accès n'ont pas un type constant : tantôt tierce au début, ils deviennent quotidiens ou inversement; mais la preuve biologique qui consiste à trouver des parasites dans le sang est beaucoup plus importante que la preuve clinique, celle-ci étant subordonnée à de nombreux facteurs, notamment les groupes sanguins.

III. — *Différence entre le pouvoir infectant du sang et sa richesse en parasites.*

La malariathérapie nous a montré qu'il ne fallait pas confondre la présence de parasites au microscope et le pouvoir infectant du sang.

En effet, Mayr a réussi l'inoculation artificielle avec du sang dans lequel il n'avait pas réussi à déceler microscopiquement des hématozoaires. Fribourg-Blanc, de même, ce qui n'impliquait pas forcément leur absence.

N'a-t-on pas pensé à l'existence de formes invisibles de parasites, qui ne se décèleraient en somme que par la transmission de l'infection ? Disons tout de suite avant de rapporter ces travaux que la plus grande circonspection doit

encore être apportée dans l'acceptation de leurs conclusions:

Dans le but d'obtenir un virus paludéen électif pour le système nerveux et à action tréponémicide accrue, Mariotti et Seindi (1932) ont réalisé l'impaludation thérapeutique de 44 malades par trois procédés inhabituels :

- 1° Injection dans la veine de liquide céphalo-rachidien de paludéen;
- 2° Injection dans le canal rachidien de sang à *Plasmodium*;
- 3° Injection dans le canal rachidien de liquide de céphalo-rachidien de paludéen.

Ces auteurs ont admis l'existence d'un virus paludéen filtrable qui franchit la barrière méningée aussi bien lorsqu'elle est lésée, comme chez les paralytiques généraux, que lorsqu'elle est intacte, comme c'est le cas chez les déments précoces, dont le liquide de ponction lombaire est normal. Par ces méthodes, le passage en série (7) a été possible, le pouvoir pathogène étant conservé.

Ascione et Mariotti (1932) ont prélevé du liquide céphalo-rachidien pendant l'accès fébrile et l'ont soumis à une centrifugation prolongée. Ils n'ont trouvé aucun élément figuré ni en goutte épaisse ni à l'examen microscopique ou ultramicroscopique directs. Néanmoins, ils ont établi que l'inoculation de ce liquide donne le paludisme. Ils ont été amenés ainsi à se servir de liquide et aussi de sang filtrés à travers des bougies Berkefeld V et N pour le liquide céphalo-rachidien (filtration de moins d'une minute à la pression de $1/2$ atmosphère), V pour le sang dilué au dixième dans des solutions isotoniques de citrate et de chlorure de sodium (filtration de 20 à 30 minutes). Quel qu'ait été l'examen, aucun élément figuré n'a été vu dans les filtrats.

Dix malades mentaux ont été inoculés : 5 avec le sang filtré, 5 avec le liquide filtré. Tous se sont infectés après une période d'incubation de 10-12 jours. Avec leur sang prélevé

au moment où l'examen microscopique était négatif, les auteurs n'ont pu produire des infections.

Ducosté admettrait également l'hypothèse d'une forme filtrante de l'hématozoaire. En effet, l'inoculation du paludisme par voie cérébrale amène des résultats beaucoup plus puissants sur la paralysie générale. Pourquoi ? Orticoni, se basant sur les expériences d'Ascione et Mariotti, s'est demandé si le parasite n'évoluerait pas au contact des centres nerveux sous une forme filtrante neurotrope. D'autre part, les recherches de laboratoire ont montré que les acides aminés augmentent beaucoup dans le liquide céphalo-rachidien lorsqu'on pratique la malariathérapie, alors qu'ils n'augmentent que peu et seulement dans le sang si on fait de la protéinothérapie, comme si le virus paludéen avait une action particulière sur l'axe cérébrospinal et les méninges.

Mas de Ayala (1930) se serait également rendu compte que le liquide céphalo-rachidien des impaludés est capable de transmettre le paludisme par infection sous-cutanée sans qu'il soit possible de déceler les hématozoaires.

Déjà, les premières recherches confirmatives de ce fait, extraordinaire en protozoologie, ont jusqu'ici été vaines; ainsi Marchoux et Troisier n'ont pas confirmé les expériences des savants italiens et il est vraiment difficile d'admettre l'existence d'une forme infravisible de l'hématozoaire.

Ces expériences prouvent, sinon l'existence d'un problème ultravirus malarique, du moins la virulence du sang même très pauvrement infecté de plasmodies.

IV. — *Le paludisme congénital.*

Une variété d'inoculation pour le moins curieuse mérite d'être signalée, à savoir l'inoculation accidentelle transplantaire de l'hématozoaire survenue chez le nouveau-né d'une paralytique générale.

Il y a quelques années déjà, divers auteurs, avec Brumpt

et Tixier, avaient observé des cas où la mère transmettait à son enfant *P. vivax*; plus récemment (1931), Mario Alessandrini a signalé un cas de transmission du *P. falciparum* de la mère à l'enfant.

Or, cette notion a été confirmée par Schadow, qui a montré que l'impaludation artificielle pouvait être une source de paludisme congénital. En effet, un enfant naquit avant terme, sans stigmates d'hérédosyphilis évidents, d'une mère atteinte de méningo-encéphalite diffuse et inoculée trois semaines auparavant par *P. vivax*. Le nourrisson, soumis au traitement spécifique, présenta, à partir de la troisième semaine, des accès fébriles qui se régularisèrent rapidement pour prendre le type de fièvre tierce. L'examen révéla l'existence d'une rate augmentée de volume et on trouva dans le sang *P. vivax*. L'enfant guérit après traitement par la quinine et par des transfusions sanguines répétées, nécessitées par une anémie intense et progressive.

Malgré l'évolution favorable de ce cas, Schadow insiste sur les conséquences possibles dues à l'impaludation artificielle d'une femme enceinte.

De tels cas ont été expliqués par la rupture accidentelle des vaisseaux placentaires (pendant la grossesse ou pendant l'accouchement). La rupture vasculaire a entraîné l'inoculation de l'hématozoaire. Le même mécanisme semble pouvoir s'étendre aux cas, plutôt rares, de transmission placentaire du paludisme vrai.

CHAPITRE II

L'INCUBATION DU PALUDISME EXPERIMENTAL

La durée de l'incubation du paludisme est difficile à déterminer d'une manière exacte, car très souvent la fièvre n'éclate chez le Blanc que longtemps après son arrivée dans la colonie.

Or l'étude du paludisme expérimental semble, *a priori*, permettre de fixer aisément le temps d'incubation du paludisme naturel; en réalité, ces deux états morbides ne sont pas exactement superposables, nous serons obligé de faire quelques réserves.

Tout d'abord, il nous faut distinguer :

1. — *L'incubation thermique et l'incubation parasitaire.*

En effet, les parasites du sang et la fièvre n'apparaissent pas toujours simultanément. La fièvre précède souvent de quelques jours l'apparition de l'hématozoaire dans le sang, dans 75 p. 100 des cas, d'après les résultats de Yorke et Macfie. Pour le prouver, il suffit de faire pratiquer des examens de sang à partir du premier jour de l'inoculation, ce qui est d'ailleurs facile. Fribourg-Blanc et Journe ont ainsi constaté que, « au cours de la fièvre d'invasion et des premiers accès, l'examen du sang est généralement négatif; c'est sur le quatrième ou cinquième accès que l'on commence à trouver facilement les schizontes dans le sang de l'inoculé. Dans un cas, les frottis sont restés négatifs jusqu'au huitième accès ».

Cette distinction entre l'incubation thermique et l'incubation parasitaire ne semble pas exister dans le paludisme vrai, du moins ne l'a-t-on pas signalée, et même, Rieux dit « que l'on doit nier tout paludisme tant que l'on ne trouve pas d'hématozoaire dans le sang ».

Nous avons déjà vu qu'on a réussi des inoculations positives avec du sang dans lequel on n'avait pas pu déceler d'hématozoaires (Fribourg-Blanc, Mayr).

Mais rien ne prouve que les hématozoaires, absents de la circulation périphérique, ne soient pas alors dans les viscères.

Leisermann dit bien que les parasites n'apparaîtraient dans la circulation périphérique qu'au moment où commencent les accès fébriles, parfois la veille du premier accès, parfois deux jours après. Il existe aussi des cas exceptionnels où le parasite se développe sans réaction thermique.

II. — Variabilités de la période d'incubation. Causes.

La période d'incubation paraît varier sous l'influence d'un très grand nombre de facteurs, dont les principaux sont :

1° VOIES D'INOCULATION DU PARASITE.

a) *Voie intraveineuse.* — Eustatziu et Ionesco ont pratiqué des injections de sang abondantes, véritables transfusions sanguines de 200 à 300 cm³. Ils ont constaté que pour le *P. malariae* il n'y avait pas de temps d'incubation; les accès survenaient aussitôt à tel point qu'un donneur de sang en cours d'accès fébriles donnait immédiatement au transfusé un accès fébrile analogue.

Avec des doses de sang moins abondantes, mais par la même méthode, de nombreux auteurs ont eu les résultats suivants avec *P. vivax* :

Reese et Peter, 5 à 8 jours;

Dattner et Kauders, 4 à 7 jours;

T. W. Davidson, 4 à 20 jours;
Cuboni-Milani, 1 à 7 jours;
Marginesu, 1 à 11 jours;
Wethmar, 5 jours;
Leisermann (1932), 1 à 26 jours.

La moyenne de tous ces chiffres donne 5 jours pour la durée de la période d'incubation par voie intraveineuse.

b) *Voie sous-cutanée*. — C'est une voie facile; donnant des résultats excellents; on injecte en général 3 à 5 cm³ de sang, mais nous avons vu qu'une goutte de sang suffisait.

Les chiffres suivants ont été trouvés avec *P. vivax* :

Reese et Peter, 10 à 25 jours;
Dattner et Kauders, 6 à 10 jours;
T. W. Davidson, 13 à 25 jours;
Cuboni-Milani, 4 à 22 jours;
Claude, Targowla, Cénac, 5 à 22 jours;
Leisermann, 9 à 18 jours.

On arrive ainsi à 14 jours d'incubation moyenne.

c) *Par piqûres de moustiques*. — Ceux-ci étaient des *A. maculipennis* ayant piqué des sujets qui avaient des gamétocytes dans le sang.

T. W. Davidson a obtenu une incubation de 14 à 20 jours, en moyenne 14, en se servant de *P. vivax*.

En résumé, le temps d'incubation est plus long par voie sous-cutanée que par voie intraveineuse; ce temps correspond à peu près aux chiffres, calculés approximativement, dans le cas de tierce bénigne naturelle, qui sont 10 à 15 jours en Italie, 7 à 9 jours dans les pays chauds.

2° QUANTITÉ DE SANG INOCULÉ ET DE PARASITES.

La durée d'incubation est d'autant plus courte que le nombre de parasites est plus élevé (Greenwood, Leisermann, 1932), ou plus exactement la richesse en parasites est plus importante que la quantité de sang injecté.

3° INFLUENCE DU CLIMAT.

Sur 170 syphilitiques, Hetch-Eleda a constaté que la période d'incubation moyenne par injections intraveineuses est de :

4 à 5 jours en juin-juillet, avec une température moyenne de 18 degrés;

7 jours en octobre-décembre, avec une température moyenne de 6 à 10 degrés.

De même, James avait remarqué l'influence de la saison sur la période d'incubation en calculant la valeur de celle-ci pour chaque mois et en la comparant avec la moyenne de l'année. Il arriva aux résultats suivants : pendant les mois qui s'étendent entre avril et octobre, la longueur de la période d'incubation tend à être plus courte que la période moyenne, surtout pendant août et septembre, et elle tend à être en excès sur la moyenne pendant les mois d'hiver.

4° MOMENT DE LA PRISE DE SANG.

Peut-on invoquer cette cause ? Le parasite est en effet saisi dans un stade donné de son cycle évolutif, stade plus ou moins favorable à son développement dans le nouvel organisme. Or, deux malades inoculés avec la même seringue de sang, la même technique, présentent des durées d'incubation différentes. Donc, il y a d'autres causes pouvant expliquer ces faits.

5° ESPÈCE DU PARASITE INJECTÉ.

L'incubation varie avec les types de parasites :

Type quarte :

11 à 18 jours pour Machiafava et Bignani;

15 à 30 jours pour Mühlens et Kirschbaum.

En moyenne : 30 jours.

Type tierce bénigne :

- 6 à 21 jours pour Machiafava et Bignani;
- 6 à 31 jours pour Doerr et Kirschner;
- 5 à 29 jours pour Mühlens et Kirschbaum;
- 9 à 18 jours pour Leisermann.
- En moyenne : 16 jours.

Type tierce maligne :

- 2 à 14 jours pour Machiafava et Bignani;
- 7 à 14 jours pour Mühlens et Kirschbaum.
- En moyenne : 8 jours.

Pour ces trois parasites, les chiffres indiquant la période d'incubation moyenne sont 30, 16 et 8. Par une curieuse coïncidence, ces chiffres sont entre eux dans le même rapport que le nombre de mérozoïtes des rosaces de chaque parasite (32 pour *Plasmodium falciparum*, 16 pour *P. vivax*, 8 pour *P. malariae*).

Y aurait-il un rapport entre le nombre des mérozoïtes et la brièveté de la période d'incubation ? (André).

Tous ces résultats témoignent que l'on n'a pas de chiffre absolu, mathématique, pour la durée de cette période.

6° L'INDIVIDU.

Ce dernier facteur paraît au contraire exercer une influence manifeste. Le rôle du terrain est plus important que celui de la semence, comme le disent Pijper et Russel; ainsi on constate qu'il n'y a pas de corrélation entre les fortes poussées thermiques et l'afflux de parasites, dans le sang périphérique s'entend. Il y a donc une réaction de l'organisme infecté qui allonge ou diminue le temps d'incubation.

Les facteurs en cause sont :

a) *Les groupes sanguins.* — Suivant la compatibilité, l'incompatibilité des groupes de sang du donneur et du receveur, le temps d'incubation serait plus ou moins long. On expli-

que cette relation par l'action des agglutinines et isoagglutinines.

« Dans le cas de groupes compatibles, les globules rouges du donneur ne seront pas agglutinés dans l'organisme du receveur. On conçoit que les parasites se développent ainsi plus librement. Au contraire, dans le cas où les groupes sont incompatibles, les globules rouges du donneur seront agglutinés dans l'organisme du receveur et les parasites seront gênés dans leur multiplication et dans leur diffusion dans l'organisme de l'inoculé.

» Cette étude de l'influence des groupes sanguins a fait l'objet de nombreuses expériences, et les statistiques établies par Wagner Jauregg, Wethmar, montrent par leurs chiffres la différence très nette des temps d'incubation.

» Pour Wethmar, ce temps serait doublé dans le cas d'incompatibilité des groupes sanguins du donneur et du receveur. » (Journe.)

b) *Prémunition* ? — Cette question sera étudiée plus loin dans un chapitre spécial. Cependant, d'ores et déjà, disons qu'on a fait une impaludation simultanée sur deux individus, l'un ayant eu la malaria 6 mois auparavant, l'autre étant vierge de paludisme, et qu'on a constaté que 5 jours d'incubation de plus étaient nécessaires au premier pour développer son accès palustre, comme si une sorte de prémunition s'opposait chez lui au développement du parasite.

III. — *Modifications sanguines au cours de l'incubation.*

Au cours de l'incubation, avant l'apparition des parasites dans la circulation périphérique et dans la moelle des os, et avant le début des accès, des modifications de la formule sanguine trahissent déjà les événements anormaux qui se passent dans l'économie et la suractivité des organes hématopoïétiques.

Le premier effet du traitement malarique sur 12 paralytiques généraux par Paoletti Umberto a été une faible chute

des polynucléaires, une plus importante des lymphocytes et une augmentation des monocytes. ¹

Corradi, s'occupant du même sujet, a fait les constatations suivantes : il injecte 8 à 10 cm³ de sang contenant les parasites de la tierce bénigne à 3 adultes et examine une goutte de leur sang à de fréquents intervalles entre l'inoculation et l'apparition d'accès fébriles. Il a trouvé que le changement dans la formule leucocytaire (leucopénie et mononucléose) précédait l'attaque de fièvre et était le premier signe à apparaître avant l'arrivée des parasites dans le sang.

Pijper et Russel ont trouvé que durant la période d'incubation le nombre et le volume des hématies augmentent.

Au contraire, R.-M. Gordon a noté de l'hypoglobulie pouvant aller jusqu'à trois millions de globules rouges par millimètre cube.

Enfin, étudiant les albumines sanguines, Wiechman et Horster ont trouvé qu'entre l'injection de sang malarique et l'apparition de la fièvre il y a d'abord une chute, puis une élévation de la quantité de protéines : la sérum-globuline est en excès dans la période d'incubation, disparaît ensuite dans la période de convalescence; au contraire, la sérum-albumine diminue dans la période d'incubation, diminue encore avec la fièvre et remonte à la normale après l'accès.

IV. — *Le paludisme à incubation prolongée.*

On sait depuis longtemps que la période d'incubation du paludisme peut être longue; elle dure quelquefois des années et l'accès n'éclate souvent qu'à l'occasion d'un surmenage, d'un refroidissement ou d'un changement de résidence. La période d'incubation peut être considérée dans ce cas comme du véritable paludisme latent. On connaît bien des exemples de sujets qui avaient quitté des pays à malaria depuis 5 à 6 mois au moment où ils présentèrent leur premier accès palustre.

L'étude du paludisme expérimental permet d'apporter

quelques notions nouvelles là-dessus. En effet, James a signalé le cas de 4 paralytiques généraux qui présentèrent une incubation de 6 à 9 mois, fait remarquable et de valeur considérable.

Il définit trois termes servant de points de repère dans ces cas d'infections latentes :

1° *Recrudescence* : Retour de la fièvre et des parasites à un moment antérieur au chiffre de 8 semaines à partir de la cessation du premier accès;

2° *Rechute* : Retour de la fièvre et des parasites après 8 semaines, mais avant les 24 semaines qui suivent la guérison du premier accès;

3° *Récurrence* : Retour de la fièvre et des parasites après la 24^e semaine qui suit cette guérison, c'est-à-dire la 26^e qui suit la date de la première infection.

Sur 150 malades en observation à Horton, James rapporte :

Sujets traités sans nouvel accès de fièvre, 71;

Une ou plusieurs recrudescences, 37;

Rechutes, 12;

Récurrences, 30.

La tendance des « récurrences » à faire leur apparition après un intervalle de 24 et même de 40 semaines explique l'élévation printanière des cas de malaria dans le Nord de l'Europe.

Cette élévation serait due aux récurrences des personnes qui ont eu leur attaque primaire en septembre et dont l'infection était demeurée latente pendant l'hiver.

On a essayé d'expliquer ces cas d'incubation prolongée de diverses manières :

1° Certains ont supposé qu'il y avait une évolution normale du parasite qui ne déterminerait pas d'accès thermique (Lambert l'a vérifié chez des paralytiques généraux impaludés);

2° D'autres ont voulu voir une véritable latence, une sorte

de sommeil du parasite, comparable à l'engourdissement des marmottes pendant l'hiver;

3° Enfin, ces cas ressortissent peut-être de la prémunition. Nous allons reprendre cette question dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III

PREMUNITION

I. — *La prémunition dans le paludisme expérimental.*

Nous avons vu que la durée d'incubation de la maladie était très variable, et qu'il y a même des cas (rares, il est vrai) où cette durée est fort longue; il y a aussi de véritables échecs à l'impaludation.

S'agit-il d'immunité ? A vrai dire, celle-ci se montre tellement fragile qu'il ne saurait être question d'immunité vraie. Aussi a-t-on pour ces états créé le terme de « prémunition » (Sergent).

En faveur de cette dernière, nous pouvons grouper deux ordres de faits :

- A. Faits cliniques;
- B. Faits biologiques.

A. — Faits cliniques.

En pratiquant la malariathérapie sur une large échelle, S. P. James constata qu'il avait des échecs dans les infections primaires; il ne pouvait infecter le malade, ou du moins celui-ci ne présentait aucune réaction à l'infection, et cela quelle que soit la voie d'apport du sang parasité (injections ou piqûres de moustiques).

Il eut 48 p. 100 d'échecs sur 1.168 paralytiques généraux impaludés. Il rechercha d'abord si des sporozoïtes étaient

bien injectés par les moustiques qui piquaient le malade, et quelques malades en effet n'étaient pas infectés, la dissection des moustiques ayant montré qu'ils n'avaient pas, immédiatement après la piqûre, des sporozoïtes libres dans leurs glandes salivaires. Mais la plupart des malades avaient été bel et bien infectés par le moustique, et d'ailleurs certains autres avaient reçu une injection de sang.

D'autres malades firent leur accès plus tardivement (6 mois et plus); ces cas étaient des exemples d'infections latentes. Enfin pour expliquer les autres échecs ne rentrant pas dans les explications précédentes, James pensa qu'il était en présence de sujets dont le sang, pour des raisons d'anémie, n'était pas un bon milieu de culture pour le parasite.

A n'importe quel moment avant le retour de l'accès on peut en créer un second et dans quelques cas un troisième avec le même parasite; le dernier accès est moins sévère que le premier et moins prolongé.

D'autre part, si, après le retour de l'accès et l'établissement d'une sorte de prémunition que James nomme « spontaneous recovery », on essaie de produire une attaque nouvelle avec le même parasite, on n'y réussit point. On ne peut affirmer l'absence complète de parasites dans le sang du sujet, mais un fait demeure précis, à savoir : ces patients sont insensibles à toute réinfection.

S. P. James essaya aussi de réinfecter un sujet qui eut sa première attaque en février 1926 et une rechute suivie d'une recrudescence huit mois après.

Le sujet fut piqué par des lots de moustiques infectés sans apparition d'aucune réaction du 23 janvier 1928 au 1^{er} novembre 1929.

Le 18 décembre 1929, l'auteur infecta le sujet avec succès à l'aide de *P. falciparum* par injections intramusculaires, période d'incubation de 11 jours, l'accès commença le 29 décembre et se montra sévère. Le 4^e jour, 3 doses de 5 grains de quinine furent données et le 5^e jour on fit au malade un traitement quinique intensif.

Pour s'assurer si cet accès avait détruit la prémunition du sujet à la tierce bénigne, des réinfections furent faites à l'aide de lots d'anophèles contenant *P. vivax*.

Aucune réaction du 23 février 1930 au 30 septembre 1930.

James arrive donc aux conclusions suivantes :

1° Cet état de prémunition ne survient que lorsqu'on permet à chaque accès ou rechute d'évoluer pendant quelque temps sans traitement quinquine.

Il est plus marqué chez des sujets possédant une « spontaneous recovery » à la suite d'une rechute.

2° L'échec à la réinfection par *P. vivax* ne confère aucune résistance contre une infection par *P. falciparum*; de même la prémunition envers *P. vivax* ne confère aucune protection contre une infection par *malariae*.

Cette notion est utilisée dans la pratique de la malariathérapie lorsqu'on désire donner une seconde ou une troisième infection à des sujets prémunis contre la tierce bénigne.

3° Un fait plus surprenant est qu'une prémunition complète à une réinfection par une souche de *P. vivax* ne confère aucune protection contre une autre souche de la même espèce. L'auteur l'a démontré en utilisant une souche de *P. vivax* de l'hôpital Whitingham et une autre de la Guinée anglaise.

De même Wagner von Jauregg (1922), Grant et Silverston, Warrington Yorke et Macfie (1924), Clayton Lane (1925), eurent des échecs dans la réinfection de leurs malades.

Tous les malariathérapeutes ont constaté des difficultés lorsqu'il leur est nécessaire au point de vue thérapeutique de réimpaluder leurs malades. La période d'incubation est alors trop longue, l'élévation thermique insuffisante, et surtout les accès s'arrêtent avant le 8^e, qui est nécessaire pour le meilleur effet thérapeutique.

Journe rapporte 3 observations relevées dans le service de Fribourg-Blanc et de Crouzon; résumons seulement l'une d'entre elles. Le malade est impaludé le 26 novembre 1931; il fait 11 accès tierces. Il est réimpaludé le 13 juin 1932; il fait alors 4 accès, qui s'éteignent spontanément sans quinine.

Ciucca, Ballif et Viéru, en 1929, rapportent les statistiques suivantes; sur 518 paralytiques généraux, l'inoculation positive fut de :

- 53,3 p. 100 à l'aide *P. vivax*;
- 61,3 p. 100 à l'aide *P. malariae*;
- 80 p. 100 à l'aide *P. falciparum*.

Or, à la suite d'inoculations répétées de sang virulent ayant de la tierce bénigne, ils ont réussi à conférer une prémunition contre cette souche de *P. vivax* dans 100 p. 100 des cas, prémunition qui résiste à la transfusion de 65 à 230 cm³ de sang virulent infecté, avec la même souche. Mais, comme James, ils ont trouvé que 37 p. 100 de ces malades redevenaient infectés par inoculation d'une autre souche de *P. vivax*. Enfin, une prémunition suit l'inoculation d'une souche de quarte dans 72 p. 100 des cas.

P. Manson Bahr rapporte l'observation faite sur un homme paralytique général qui avait, durant sa jeunesse, habité les Indes. Ce sujet, qu'on voulait soumettre à l'action bienfaisante de la malariathérapie, fut piqué à trois reprises différentes dans un mois par des anophèles infectés, puis reçut quarante jours plus tard sous la peau et dans la veine 5 cm³ de sang d'une personne atteinte de tierce bénigne; il n'eut pas le paludisme.

Manson Bahr se demande s'il ne s'agit pas d'une prémunition due à une infection paludéenne dans le jeune âge, ou s'il s'agit d'une prémunition naturelle comme celle observée par Steel et Nicole chez 14 de leurs malades paralytiques généraux.

Cuboni, Milani, se servent de 145 paralytiques généraux; ils font usage d'injections sous-cutanées et intraveineuses.

Dans une proportion de 2,06 p. 100, l'infection n'a pas lieu; les auteurs concluent à une immunité naturelle complète; dans certains cas, elle est relative, et les infectés se débarrassent de leur paludisme après quelques accès fébriles seulement (44 p. 100), surtout si leur impaludation a lieu

en hiver ou au printemps. Le fait d'avoir contracté antérieurement le paludisme de façon naturelle (huit des malades étaient dans ce cas) n'empêche pas l'infection expérimentale de se produire, mais la guérison se produit de façon spontanée avant l'apparition du 12^e accès; il y a donc là une sorte de prémunition partielle. T. W. Davidson observe que 3,3 p. 100 des malades inoculés avec du sang de paludéens présentaient des rechutes de 1 à 11 mois après la première atteinte malgré le traitement, alors que 56,5 p. 100 des malades infectés par les moustiques présentaient des rechutes. Il semble donc que le passage du virus dans l'insecte augmente sa résistance dans l'organisme, comme si l'insecte conférait aux mérozoïtes des propriétés spéciales quiniorésistantes d'ordre chimique.

B. — Faits biologiques.

Le sérum des malades impaludés acquiert-il de nouvelles propriétés dues à la présence d'anticorps paludéens ? Cette recherche a été jusqu'ici vaine; Henry a ingénieusement tourné la difficulté en recherchant les anticorps possibles de l'antigène que constitue le pigment malarique.

Il prétend les mettre en évidence par la recherche du pouvoir flocculant plus marqué du sérum de paludéens à l'égard d'une suspension de mélanine ou de fer.

Cette excellente réaction contrôlée un peu partout (Thèse Servanton Bordeaux 1933), a été pratiquée sur des paralytiques généraux impaludés; elle ne devient positive que vers le 6^e ou 7^e accès, du moins la mélanoflocculation, plus sensible que la ferroflocculation, qui reste longtemps négative.

Henry a en outre signalé que, au cours des accès, sa réaction devenait négative, car il y aurait alors neutralisation des anticorps par des endogènes (endoantigènes constitués par le pigment malarique) libérés en grande quantité. Mais il ne s'agit pas là vraiment d'anticorps antiplasmodiaux.

D'autres réactions ont été aussi proposées pour déceler cette prémunition, notamment l'intradermoréaction avec du sang de malades en accès. Herrmann et Lipschitz l'ont trouvée positive dans 85,7 p. 100 des cas de malaria.

Enfin, Horn et Kauders ont injecté du sérum de malades guéris à des malades en accès; pour ce faire, ils ont procédé aux expériences suivantes :

Douze sujets ont été inoculés de paludisme, puis traités par des injections de 1 cm³ de sérum de réfractaires. Dans 3 cas, ce traitement n'eut aucune action, mais chez les 9 autres on constata une modification nette des accès fébriles : 5 guérirent complètement (certains après 1 ou 2 injections), 4 virent leur accès cesser momentanément, puis se reproduire.

Un deuxième groupe de patients reçut de 7 à 9 injections de sérum avant d'être inoculé de paludisme; l'infection se fit comme à l'ordinaire, parfois même avec une incubation plus courte que normalement.

Un troisième groupe fut inoculé de paludisme, puis traité par le sérum de réfractaires pendant la période d'incubation, jusqu'à 8 injections. Dans 3 cas, l'apparition et l'évolution de la fièvre ne furent pas influencées par le traitement; un malade n'accusa aucun signe fébrile pendant 5 mois, au cours desquels il fut réinoculé 12 fois de paludisme sans réagir; 2 autres eurent 4 ou 5 accès, dont ils guérirent spontanément. Le sérum d'individus normaux ou de paludéens en accès reste au contraire régulièrement sans effet.

Disons cependant que Celli a fait également des injections de sérum de malades guéris, lesquelles n'empêchaient pas les accès palustres. De même Journe ne confirme pas les travaux de Horn et Kanders, et Ziemann ne croit, pas plus que nous-même, à l'existence connue d'anticorps agissant sur les parasites.

II. — *Applications de l'étude de la prémunition dans le paludisme expérimental au paludisme vrai.*

A. — Prémunition paludéenne.

Les notions précédentes, qui prouvent l'existence d'une certaine prémunition, développée chez le malade inoculé par des parasites, peuvent-elles s'étendre au paludisme naturel? Oui, car on avait déjà observé couramment la prémunition des indigènes adultes.

La prémunition de la race noire est, comme on le sait, due à des atteintes de la malaria pendant l'enfance, car l'enfant noir présente toujours des hématozoaires dans le sang, alors que chez le noir adulte, au contraire, on les trouve rarement.

De même, Ciucca, Ballif et Viéru, en Roumanie, ont remarqué qu'une mortalité infantile élevée est la caractéristique des régions où la malaria est intense, mais après la troisième année de vie dans de telles régions l'immunité est acquise.

Marchoux a même démontré ceci expérimentalement : il a inoculé à deux noirs adultes par voie intraveineuse 10 cm³ de sang de paludéen riche en parasites : ils ne présentèrent pas la moindre température, et aucun parasite ne fut trouvé dans le sang.

Or, cette expérience s'est répétée dans la pratique de la malariathérapie, et nous insistons à nouveau sur les résultats des auteurs roumains Ciucca, Ballif et Viéru, qui ont réussi à provoquer dans 100 p. 100 des cas une forte prémunition contre une souche de plasmodium.

B. — Guérison du paludisme vrai ; rareté du paludisme chronique sans réinoculation.

Les faits précédents pourraient expliquer également, dans une certaine mesure, la rareté du paludisme chronique à l'abri des réinoculations. De même, que dans le cas de paludisme

expérimental les accès s'arrêtent spontanément après le 11^e ou le 12^e jour environ, de même un paludisme vrai aura une tendance naturelle à disparaître. La prémunition paraît donc s'installer régulièrement et solidement à l'égard du virus de l'individu et ne point agir à l'égard des autres virus inoculés ultérieurement par anophèles.

C'est une connaissance ancienne que le paludisme a tendance à s'éteindre peu à peu chez les coloniaux rentrés dans un pays non impaludé. Il est arrivé que les hématozoaires disparaissent souvent spontanément du sang dans le cours de l'année qui suit la dernière impaludation pour *P. Praecox* et au plus dans les 2 ou 3 années qui suivent pour *P. vivax* et *P. malariae*.

C. — Explication de la prémunition paludéenne.

Les résultats obtenus dans le paludisme expérimental pourront peut-être expliquer un jour la prémunition des indigènes non traités.

Le mécanisme de cette prémunition est mystérieux; y a-t-il des lysines dans le plasma, lysines qui détruiraient les hématozoaires ? C'est ce que concluent Knowles et Gupta, qui inoculèrent un Hindou à l'aide du *P. malariae* et qui notèrent que 25 p. 100 des mérozoïtes pourraient être détruits dans chaque cycle sans qu'ils puissent mettre en évidence une phagocytose par les polynucléaires comme ils l'avaient observé dans les cultures.

Chez les indigènes, on constate que le taux de parasites pour 100 dans les rates, le taux de ces grosses rates, le nombre moyen de parasites par millimètre cube de sang, diminuent avec l'âge. James pense que chaque individu devrait être observé continuellement jusqu'à l'âge de prémunition acquise; il serait nécessaire de s'assurer de l'époque de l'infection primaire avec chacune des trois espèces de parasites et chaque souche différente de n'importe quel parasite.

III. — *Le pouvoir infectant et l'immunité du moustique.*

A. — *Pouvoir infectant de l'anophèle.*

La malariathérapie pouvant s'effectuer à l'aide du moustique, on a cherché à savoir quelles étaient les conditions qui présidaient à l'infection de l'insecte et si celui-ci ne pouvait pas s'immuniser à la longue.

a) Warrington Yorke et Macfie se servirent d'*A. maculipennis* et *A. bifurcatus*. Ceux-ci s'infectèrent rapidement sur des paralytiques généraux, contaminés de tierce bénigne par une injection sous-cutanée. Un seul repas suffisait souvent à produire chez les insectes une infection massive. Le degré de cette infection variait en général avec le lot de moustiques, mais il fut sensiblement égal chez tous les moustiques d'un même lot nourris sur un même patient et en rapport direct avec le nombre de gamétocytes contenus dans le sang de ce dernier.*

On ne constata pas de différences du point de vue du développement des parasites chez l'insecte entre certains lots de moustiques placés à 29 degrés et d'autres plus nombreux placés à 25 degrés. Cependant, les sporozoïtes furent trouvés dans les glandes salivaires des premiers le 8^e jour après le repas infectant et le 12^e jour seulement dans les glandes salivaires du deuxième lot. La dissection fit voir que, lorsque les oocystes étaient nombreux dans l'estomac, les sporozoïtes se concentraient non seulement et en quantité énorme dans les glandes salivaires, mais aussi au milieu des muscles du thorax, réalisant ainsi une véritable septicémie sporozoïtique (obs. de Mayr, 1920, et de Mühlens, 1921).

b) James, au contraire, montre la difficulté que l'on a de trouver parmi les paludéens un bon infectant (ce fait avait été déjà signalé par différents auteurs : Jancso fit faire 18 repas à des moustiques, 4 seulement eurent des zygotes dans leur estomac; Swellengrebel, etc., eurent des résultats à peu près analogues).

Donc, James infecte un sujet par 12 moustiques en 1928; la période d'incubation est de 13 jours. Pendant trois semaines, des accès fébriles se produisent, et, vers le milieu de la quatrième, la température tombe comme s'il y avait guérison spontanée.

Dix-huit jours suivent sans fièvre et les parasites persistent en nombre modéré (8 gamétocytes mâles et 4 gamétocytes femelles pour 500 leucocytes). Le 12^e jour, un petit lot de moustiques se nourrit sur ce malade à partir de ce jour. Quelques-uns sont disséqués 7 jours plus tard et présentent de 0 à 114 zygotes. Quelques jours après, le sujet a une recrudescence de température avec une augmentation de parasites; cela dura 12 jours et fut suivi d'un autre intervalle apyrétique avec un petit nombre de parasites dans le sang. Or, dès ce moment-là, ces patients ne sont plus infectants pour l'anophèle.

Darling a établi qu'au moins un gamétocyte pour 500 leucocytes était nécessaire pour rendre le sang infectant pour un anophèle, mais James croit plutôt que l'infection du moustique est fonction non seulement du nombre de gamétocytes et du nombre de piqûres, mais encore de la qualité de ces gamétocytes, et il établit deux tests d'infection, à savoir : le rapport du nombre de microgamètes exflagellés au nombre de leucocytes, et le temps nécessaire pour une exflagellation totale dans une atmosphère saturée à 25 degrés.

Du sang de tierce bénigne qui contient moins d'un gamétocyte mâle exflagellé pour 1.000 leucocytes, mis à l'étuve à 25 degrés pendant 15 minutes, échoue toujours dans l'infection d'*A. maculipennis*, car tous les gamétocytes mâles s'exflagellent dans ces conditions. D'ailleurs, la réceptivité à l'infection des individus d'une même espèce d'anophèle varie grandement, quelques-uns même paraissent réfractaires.

L'endothélium de l'estomac de ces derniers, dit James, est moins perméable aux parasites que normalement. Il est possible qu'une race d'anophèles soit difficile à infecter à cause

de cette particularité anatomique, et c'est peut-être quelquefois la raison pour laquelle une espèce donnée peut être bonne dans une région et mauvaise dans une autre. (Des séries d'*A. maculipennis*, nourries sur un cas de tierce bénigne et mises dans une chambre pendant les mois de juillet et août mirent quinze jours pour devenir infectantes dans 2 expériences et 23 jours dans une troisième.)

Une fois infectés, les anophèles restent contaminés et capables de transmettre l'infection pendant longtemps, 29 à 92 jours pour James, 55 pour B. Mayne, qui les nourrit pendant 85 jours dans son laboratoire à une température de 45 à 75° F.

De tout cela, nous concluons que la malariathérapie a pu élucider en partie la question du pouvoir infectant du moustique (façon de se contaminer et persistance du temps de contamination).

B. — Immunité dans le moustique.

Enfin, James s'occupa de l'immunité possible du moustique : Un groupe de 600 *A. maculipennis* capturés dans une porcherie fut nourri pendant huit jours consécutifs sur un paludéen atteint de fièvre tierce bénigne. Au cours des dix semaines suivant l'apparition des sporozoïtes dans les glandes salivaires, ces moustiques infectèrent 54 sujets sains.

Pendant les deux dernières semaines, les sporozoïtes devinrent rares et finirent par manquer. Un certain nombre de ces anophèles purent alors être réinfectés avec la même souche de *P. vivax* et transmettre la maladie à trois nouveaux patients. Quelques-uns restèrent vivants et infectants pendant près de trois mois après leur réinfection.

A. maculipennis n'est donc pas immunisé par une première infection à *P. vivax*.

CHAPITRE IV

L'EVOLUTION DU PALUDISME EXPERIMENTAL

Nous avons vu que chez les syphilitiques soumis à l'impaludation thérapeutique, on ne pouvait obtenir une incubation de durée constante, quelles que soient la nature du virus, les doses employées et la voie d'inoculation.

De même, une fois réalisée, l'impaludation évoluera d'une façon irrégulière suivant les individus.

I. — *La période d'invasion.*

Nous ne pouvons pas schématiser un type unique de période d'invasion, mais le premier signe qui la décèle est toujours une élévation de température. En général, pendant quelques jours (3 à 5 pour Korteweg), apparaît une fièvre subcontinue et irrégulière de 37°5 à 39 degrés, qui est la fièvre d'invasion; parfois, cette fièvre, dite initiale, ne dure qu'un jour, parfois elle n'existe pas du tout et les accès éclatent brusquement sans aucun prodrome.

II. — *La période des accès.*

L'attaque palustre se développe, mais, fait capital, les accès se feront suivant un rythme différent selon les sujets, alors que dans la tierce bénigne naturelle les accès se suivent régulièrement toutes les quarante-huit heures.

Ainsi, étudions les résultats obtenus par inoculation du

sang contenant *P. vivax*. Dans certains cas, le rythme est celui d'une tierce pure (Hetch-Eleda, 247 fois sur 285; Mras, Fritz, Puntigam, Frantz, sur 187 cas; Korteweg, 20 fois sur 38).

Mais, dans la plupart des cas, les premiers accès seulement avaient les caractères d'une tierce, et plus tard ils devinrent quotidiens, comme si une double tierce évoluait (Korteweg, d'Amsterdam, 61 cas (Claude et Targowla).

Enfin, dans d'autres cas plus rares l'évolution fut inverse, les premiers accès furent quotidiens, et cette fièvre quotidienne tendait à devenir tierce (James, 80 p. 100; Nicol, Claude, etc.).

Ces auteurs admettent aussi que le type quotidien est dû à l'évolution simultanée de 2 parasites, la quotidienne n'étant qu'une double tierce.

Opérant avec *P. malariae*, W. Yorke et Macfie remarquèrent également l'apparition de fièvre quarte aussi bien que de fièvre quotidienne ou irrégulière.

III. *Explication de la variabilité du type de fièvre.*

Il est une expérience facile à vérifier : si le sang du même homme est injecté à deux autres, dans certains cas l'un fait une tierce, l'autre une quotidienne, et chacun peut se transformer en l'autre, ou même donner une forme mixte. De même une souche qui a subi plusieurs passages sur l'homme, donnant à chacun un type pur de fièvre tierce, peut changer soudain et donner des attaques quotidiennes.

a) LE TERRAIN. — Il semble donc que l'irrégularité du type des accès soit imputable au terrain sur lequel va évoluer l'hématozoaire.

En particulier, on a fait jouer un grand rôle aux groupes sanguins (Wendlberger Julius). Lorsque le sang du donneur et du receveur sont incompatibles, les globules rouges du premier sont agglutinés par le sérum du deuxième, et il y aurait une gêne apportée à la diffusion des parasites. En

effet, on a constaté que c'étaient dans les cas où les groupes étaient incompatibles que l'on rencontrait généralement la tierce simple, comme si les générations de parasites, l'éclatement des rosaces, se produisaient alors avec plus de retard.

Wethmar a ainsi trouvé que l'injection de sang non agglutiné par le receveur donnait dans 46 p. 100 des cas un type quotidien pur et dans 27 p. 100 un type tierce pur, alors que l'injection de sang agglutiné par le receveur ne donnait le type quotidien que dans 8 p. 100 des cas contre 20 p. 100 de type tierce.

Outre le rôle des groupes sanguins, on peut invoquer celui de la prémunition. En effet, les accès sont plus réguliers lors de la première impaludation que lors des réimpaludations successives. Les groupes sanguins n'ont pourtant pas changé chez le même sujet.

Il semble que la souche de paludisme inoculé subisse certaines variations de virulence au cours des passages successifs d'homme à homme.

James explique la discordance des résultats trouvés par Korteweg et lui-même, par ce fait que les sujets de Korteweg, hollandais, avaient peut-être souffert auparavant d'une attaque malarique insoupçonnée. On a noté aussi que les dermatologistes observaient surtout des accès tierces, les psychiatres des accès quotidiens, comme si le virus syphilitique au stade neurotrope avaient modifié la constitution des sujets.

b) LA SOUCHE. — Par contre, Korteweg fait intervenir la nature de la souche pour expliquer l'irrégularité des résultats obtenus par les divers auteurs; il s'était servi d'une souche provenant des environs d'Amsterdam, alors que celle de James provenait de Madagascar. Et Journe signale justement dans sa thèse que certaines souches donnent des accès plus réguliers que d'autres, ainsi « celle utilisée au Val-de-Grâce donne une série d'accès beaucoup mieux rythmés que la souche utilisée à la Salpêtrière ».

Peut-être les souches subissent-elles certaines variations de virulence au cours des passages successifs d'homme à homme.

En définitive, l'évolution des accès dépendrait, d'une part, de la constitution des sujets impaludés (groupes sanguins, période de la maladie, prémunition, etc.), mais aussi de certaines modifications réversibles des parasites eux-mêmes.

IV. — *Les impaludations à P. falciparum.*

Dans certains cas, au lieu d'avoir des accès typiques, soit quotidiens soit chaque deux jours, on a remarqué l'apparition d'une fièvre subcontinue oscillant de 38 à 40°. En outre, l'examen répété du sang permettrait d'individualiser chez de tels sujets le *P. praecox*. Les mutations des espèces plasmodiales sont-elles donc réelles? mais certains de ces cas ressortissent à l'inoculation accidentelle de l'agent de la tierce maligne. Les autres cas s'expliquent simplement par une reviviscence du *P. praecox*, lequel avait été contracté auparavant d'une manière toute naturelle, dans des régions d'endémie palustre (obs. de P. Chevallier).

V. — *Biologie de l'hématozoaire pendant l'évolution de l'impaludation.*

a) Tant que dure l'incubation, nous avons vu que l'on ne peut pas déceler l'hématozoaire dans le sang. L'incubation thermique étant plus courte que l'incubation parasitaire, même pendant la fièvre d'invasion et les premiers accès, le parasite n'existe généralement pas dans le sang, du moins périphérique, sous forme visible. Journe signale que dans un cas les frottis sont restés négatifs jusqu'au 8^e accès. De pareils faits sont très rares au cours du paludisme naturel, où l'accès coïncide avec l'éclatement des rosaces, celles-ci lançant dans la circulation toxines et mérozoïtes, et où l'examen du sang au début du frisson permet généralement de voir les globules rouges parasités.

C'est ici que la forme invisible du parasite fournirait une bonne explication.

Ou bien le plasmodium engendre-t-il une toxine pyrétogène? ou encore la fièvre provoquée serait-elle due à un choc protéinique identique à celui que déclenche toute injection de sérum hétérogène?

Autant de questions que nous avons étudiées sans les résoudre; nous retenons seulement que la transfusion de 300 cm³ de sang d'un donneur en accès à un autre individu indemne de malaria entraînait chez celui-ci un accès fébrile analogue. Il semble bien, d'après cette expérience d'Eustatziu et Ionesco, que l'accès palustre serait, selon l'explication ancienne d'Abrami et Senevet, dû au choc protéinique provoqué par la libération d'albumines étrangères lors de l'éclatement des globules rouges.

b) Lorsque les parasites apparaissent sur les frottis (à partir du 3^e au 4^e accès en général), on rencontre tous les stades d'évolution, et, fait remarquable, souvent les gamétocytes apparaissent en même temps que les schizontes.

Alors que dans le paludisme vrai, les gamétocytes n'apparaissent dans la circulation périphérique que 10 à 14 jours après l'accès initial, c'est-à-dire après les mérozoïtes, dans l'infection expérimentale Ciucca et Ballif relèvent que « dans plus des deux tiers des cas de tierce bénigne, dans tous les cas de fièvre quarte et dans un tiers des cas de tierce maligne, ils apparurent en même temps » (du moins lors des premiers passages, les gamétocytes disparaissant complètement lorsque les passages sont trop répétés). Ce pléiomorphisme peut expliquer l'irrégularité des accès, leur arhythmie.

VI. — *Objections à la théorie parthénogénétique.*

A la suite des travaux de Schaudinn, certains ont admis que l'hématozoaire avait trois modes de reproduction, à savoir : asexuée ou schizogonie, asexuée sans fécondation ou *parthénogénèse*, sexuée après fécondation ou sporogonie.

Il pensait que les macrogamètes pouvaient, dans le sang de

l'homme et sans fécondation, donner naissance à une génération de schizontes qui marquaient leur présence par de nouveaux accès aigus.

Voici quelques expériences faites au cours de la malaria-thérapie qui sont à nouveau venues ébranler la théorie de la parthénogénèse des gamétocytes.

Etling, en se servant de sang ne renfermant que des gamétocytes et provenant de paludéens placés sous l'influence de la quinine, n'a pas réussi dans trois cas à transmettre l'infection.

Il en conclut que les gamétocytes ne sont pas susceptibles de régénérer les schizontes à multiplications endoglobulaires.

De même, Bastianelli et Bignani, Thayer, ont inoculé des corps en croissants sans résultats.

Mühlens et Kirschbaum (1923) ont remarqué que l'infection ne suit jamais l'injection de sang contenant des gamétocytes seuls.

Plehn, s'occupant de la question, n'a pas réussi à transmettre la fièvre tierce maligne par injection de gamétocytes seuls. Ainsi, tous ces auteurs ne croient pas que les gamétocytes puissent se retransformer en plasmodies.

De même, Ciucca, Balteanu, Ballif, ont constaté l'absence de schizogonie régressive (schizogamétocie) chez les porteurs de gamétocytes traités. Nous verrons dans un chapitre ultérieur leurs résultats thérapeutiques.

D'autres observations paraissent cependant en contradiction avec les précédentes.

Otto Kauders et Horn pensent que certaines formes gamétoïdes se multiplient par parthénogénèse dans l'organisme du sujet inoculé, et voici pourquoi :

Ces deux auteurs ont conservé *in vitro* du sang de paludéen (défibriné ou simplement coagulé ou mélangé à de la gélatine citratée) et constaté qu'après 12 heures de conservation, les parasites y contenus quittent les hématies et deviennent extraglobulaires. Ils s'arrondissent ensuite et ressemblent à des gamétocytes de tierce bénigne. Au bout de

88 heures on ne trouve plus que ces formes gamétoïdes dont certaines présentent des signes de division. Or, le sang contenant de tels parasites est, de plus, infectant.

Mais Kauders et Horn insistent sur le fait qu'il ne faut pas confondre ces formes gamétoïdes avec les gamétocytes vrais, de sorte que leurs expériences ne peuvent apporter de solides arguments à la théorie parthénogénétique.

Ce problème de la prothénogénèse, toujours inquiétant, mérite de rester à l'étude, car c'est sur lui que reposent les rechutes et l'incurabilité du paludisme.

CHAPITRE V

ETUDE DE L'ACTION DE LA THERAPEUTIQUE SUR LE PALUDISME EXPERIMENTAL

L'impaludation des syphilitiques, excellente méthode expérimentale pour étudier le paludisme, paraît également excellente, *a priori*, pour étudier l'action des médicaments sur le paludisme; mais ici encore il convient d'être prudent dans les conclusions, car ce dernier est loin d'être assimilable exactement au paludisme artificiellement créé.

I. — *Résultats obtenus par la quinine.*

a) DOSES. — Les infections produites par inoculation directe de sang infecté sont extrêmement aisées à guérir, et cela d'une façon définitive. La quinine est véritablement merveilleuse contre elles. Les doses sont encore mal déterminées. Certes, 1 g. 50 à 1 gramme et même moins suffisent à arrêter l'évolution des accès dès le 1^{er} jour, et en continuant à donner cette dose pendant 5 à 6 jours on est à peu près certain d'arrêter définitivement l'évolution de la malaria.

W. Yorke a signalé 2 p. 100 de rechutes après la prise de 6 grains de quinine (le grain vaut 0,053) en 3 jours, mais 57 p. 100 dans les cas infectés par piqûres de moustiques.

Davidson, lui, eut respectivement 3,3 p. 100 et 5,6 p. 100

de rechutes, de sorte qu'il semble bien avéré que les sporozoïtes injectés par les anophèles sont d'une résistance à la quinine plus grande que les trophozoïtes des globules rouges de l'homme.

Ces observations sont conformes à celles des frères Sargent sur *P. relictum*. Mais n'arriverait-on pas aux mêmes résultats avec des doses moindres ? Les auteurs allemands indiquent la dose de 3 à 10 grains.

b) RECHÛTES. — D'autre part, la question des rechutes mérite d'être envisagée. Certaines des rechutes obtenues par W. Yorke signalées plus haut ne se sont produites qu'au 9^e ou 11^e mois, et contrastent ainsi avec les rechutes du paludisme naturel, qui ne se produisent guère au delà du 2^e mois suivant la cessation du traitement quinique.

Leur apparition n'a paru dépendre ni de la dose totale de quinine administrée pour juguler les accès primaires, ni du moment de l'année où les paralytiques généraux ont été inoculés, ni de la souche du paludisme utilisée, mais bien de facteurs individuels que nous étudierons plus loin.

Ainsi, Mühlens et Kirschbaum ont remarqué que des parasites, apparemment réfractaires à la quinine chez un individu, se montraient très sensibles à celle-ci lorsqu'ils étaient inoculés à un autre individu.

Une nouvelle méthode peut permettre de s'assurer si le paludisme expérimental aussi bien que le paludisme vrai est bien guéri. Elle consiste à essayer de provoquer une « resurgence » par l'administration d'adrénaline; celle-ci provoquerait la contraction de la rate et la chasse dans la circulation périphérique des globules rouges parasités, qui entraîneraient de nouveaux accès; on a également employé d'autres produits dans le même but (vaccins, nucléinate de soude, etc.).

Journe, dans le service de Gougerot, après avoir arrêté les accès avec des doses quotidiennes de deux cachets de 0,20 de quinine, vit après 6 jours réapparaître les accès sous l'influence de l'injection de 1 milligramme d'adrénaline.

II. — *Modes d'action de la quinine.*

a) ACTION DIRECTE, PARASITICIDE ? — Le Dantec a, depuis longtemps, signalé qu'on pouvait suivre au microscope la destruction progressive du parasite, sous l'influence de la médication quinique : les formes annulaires et plasmodiques se désagrègent et fondent en quelque sorte sous l'action du spécifique; seuls les corps en croissants paraissent peu touchés. Le Dantec pensait « que la quinine s'oxydait au contact de l'oxygène dont les globules rouges sont saturés et se transformait en thalléokinine, qui serait très toxique pour l'hématozoaire ».

Cependant, cette action directe de la quinine est mise en doute. On connaît, entre autres, l'épreuve pratique où Mühlens et Kirschbaum ont mélangé du sang de tierce défibriné avec du chlorhydrate de quinine à 1 p. 5.000 et constaté que ce sang produisait l'infection malarique après 12 heures.

b) ACTION INDIRECTE PAR FORMATION D'ANTICORPS. — Dans ce cas, la guérison définitive ou l'apparition de rechutes dépendrait de la réaction du malade lui-même, de sa capacité à produire des anticorps.

c) ACTION MIXTE. — Voici les observations de Warrington Yorke et Macfie faites sur le traitement du paludisme à l'occasion de la malariathérapie chez les paralytiques généraux :

Ils pensent que la quinine, en détruisant directement quelques hématozoaires dans le corps de l'individu, met en liberté une quantité considérable d'antigène soluble. Cet antigène provoquerait ensuite la formation d'anticorps en stimulant les tissus du sujet.

Puis lorsque ces anticorps seraient en quantité suffisante, ils détruiraient les parasites survivants et finiraient de stériliser l'infection. Ainsi la guérison du paludisme dépendrait de deux facteurs :

1° La libération d'une quantité suffisante d'antigène;

2° La capacité de l'organisme de former une quantité suffisante d'anticorps.

Si l'un ou l'autre de ces facteurs est déficient, les rechutes se produisent. A l'appui de cette hypothèse, les auteurs font valoir que :

a) l'administration de quinine à un moment où le sang contient de nombreux parasites est plus efficace qu'au moment où le sang n'en a point.

b) l'organisme humain produit un certain degré de prémunition naturelle susceptible d'accroissement.

Nous avons déjà vu ce rôle important du terrain; en effet :

1° il n'y a pas de relation constante entre la dose de sang virulent inoculé et la durée de la période d'incubation;

2° certaines personnes ne contractent pas le paludisme (adultes de la race noire);

3° la guérison spontanée du paludisme vrai s'observe (race noire par exemple), de même que la guérison spontanée du paludisme d'inoculation (8 à 10 mois pour un paralytique général sans traitement).

Les faits en faveur de la prémunition ont d'ailleurs fait l'objet d'un chapitre spécial.

Des diverses hypothèses faites sur le mode d'action de la quinine, nous déduirons en définitive que la quinine ne paraît pas agir directement sur le parasite et qu'elle s'ajoute à la liste croissante des remèdes dits spécifiques, qui agissent en réalité d'une façon à nous inconnue.

III. — *Acquisitions dans la thérapeutique du paludisme vrai.*

En supposant que la quinine détruise les hématozoaires par formation d'anticorps (W. Yorke et Macfie) ou par formation d'une substance parasiticide (Mühlens-Le Dantec), Yorke et Macfie se sont demandé si l'abus de la quinine n'offrirait pas le danger d'épuiser les cellules de l'organisme qui sécrètent ces anticorps (dans la première hypothèse) ou con-

courent à produire la substance active (dans la deuxième). Ainsi s'expliqueraient les cas de paludisme qui ont été si difficiles à guérir.

De sorte que, pour Warrington Yorke :

1° La meilleure thérapeutique de la tierce bénigne simple serait de traiter l'accès de première invasion et les rechutes, s'il en survient, avec quelques doses modérées de quinine;

2° Comme l'apparition de rechutes ou la guérison définitive dépendent de la réaction du malade lui-même et de sa capacité de produire les anticorps, il est probablement de grande importance de porter attention à certains facteurs, comme l'état général, la fatigue, le régime. De même pour James :

Les Européens qui prennent de la quinine au début d'une attaque de paludisme vrai n'ont à la suite aucune prémunition, alors que dans les cas non traités de tierce bénigne, chez les indigènes des tropiques, une très petite dose de quinine suffit pour guérir l'attaque parce qu'elle renforce une prémunition en train de se former.

Ce dernier pense que la fréquence et la sévérité des rechutes dans la tierce bénigne sont fonction de la valeur de la prémunition acquise pendant l'accès primaire.

Aussi, continue James, pour éviter les cas de quinio-résistance (analogues aux cas d'émétino-résistance chez les amibiens), il convient de traiter l'infection malarique précocement, mais avec des doses modérées de quinine. Ici encore on laissera se développer librement les facteurs de la prémunition.

IV. - *Acquisitions dans la prophylaxie du paludisme.*

La malariathérapie constitue un moyen excellent pour étudier la valeur préventive de tel ou tel médicament, en particulier de la quinine, puisqu'on sait exactement à quel moment la maladie est inoculée.

a) ECHECS. — La quinine donnée aux malades immédiatement avant ou après l'inoculation directe de sang infecté prévient le développement de l'infection parce que les trophozoïtes sont détruits, mais elle est inefficace quand on la donne trop tard, pendant la période d'incubation de cas infectés par les moustiques; alors elle retarde bien l'apparition des parasites dans le sang, mais elle ne retarde pas l'accès de fièvre.

De plus, James, à Horton, a constaté que, si des personnes soumises à des piqûres de moustiques continuent à prendre journellement leur dose prophylactique de quinine, elles souffrent seulement de fièvre modérée et irrégulière, mais si la dose journalière de quinine est négligée un jour, un accès fort grave éclate bientôt après. De même un accès grave peut se déclarer à la suite de fatigue ou de séjour prolongé au soleil.

Ainsi, dans ces cas, la quinine prise préventivement ne donnerait qu'une légère prémunition tout à fait insuffisante.

Enfin, l'existence de souches de *plasmodium falciparum* quinio-résistantes, existence que l'on a démontrée en malariathérapie, explique certains des mauvais résultats de la prophylaxie par la quinine.

Ainsi Plehn cite le cas d'une souche de *P. falciparum* qui conserva le caractère quinio-résistant pendant trois passages successifs sur des paralytiques généraux. L'on ne pourrait donc pas toujours incriminer la mauvaise administration de la quinine pour expliquer la quinio-résistance.

On a remarqué que, dans une collectivité coloniale, par exemple, les souches quinio-résistantes, d'abord rares, finissent par prédominer à la longue; c'est que les races quinio-sensibles s'éteignent, les schizontes étant régulièrement détruits par la quinine avant qu'apparaissent les gamétocytes dans la circulation périphérique, alors que les souches quinio-résistantes arrivent toujours à former des gamétocytes.

Ce serait donc une erreur que de vouloir forcer l'action

parasiticide de la quinine sur ces dernières souches en augmentant les doses. Mieux vaut, dit Plehn, écarter les paludéens qui, après un traitement quinique de 3 jours par exemple, présentent encore des parasites : ils sont dangereux pour le voisinage.

b) VALEUR EXACTE DE LA PROPHYLAXIE QUINIQUE. — Mais si la prophylaxie quinique est inefficace contre les plasmodies quinio-résistantes, si elle ne supprime pas l'infection, du moins prévient-elle l'apparition des accès fébriles et les formes graves et pernicieuses de la maladie; si elle ne détruit pas le parasite, ne modifie pas sa vitalité et son pouvoir de multiplication, elle paraît modifier ses propriétés biologiques ou les moyens de défense de l'organisme, de sorte qu'elle nuit à son pouvoir pathogène, à condition qu'elle soit donnée à doses prolongées longtemps après l'infection du sujet (1 à 2 mois).

D'après les résultats des inoculations dans le traitement de la paralysie générale, la quinine prise quelques jours avant et après la piqure par un anophèle infecté de *P. vivax* ne réussit pas à prévenir l'infection, mais réussit à l'arrêter si elle est continuée pendant 10 jours après la piqure. Comme l'écrit Rogers, ces faits sont à l'appui de l'utilité d'une quiniisation préventive.

Ces expériences méritent d'être rapprochées des conditions d'apparition du paludisme primaire.

Prenons l'exemple de ces matelots qui vont sur la côte d'Afrique, à Kaolack particulièrement, et que nous avons l'occasion de voir ensuite dans nos salles d'hôpitaux à Bordeaux : ils prennent régulièrement la quinine à doses prophylactiques tant qu'ils sont en zone impaludée, mais ils ont le tort de cesser toute ingestion de quinine dès leur sortie de la zone tropicale, aux îles Canaries, comme il est classique. Or, presque mathématiquement, s'ils ont fait le voyage à la fin de l'hivernage — d'août à septembre — se déclenchent bientôt après chez eux de graves accès de palu-

disme à *P. falciparum*, et cela un peu après leur arrivée en France.

Dans ces cas, les hématozoaires avaient été bien inoculés sur la côte d'Afrique, mais ils restaient inoffensifs tant que le sujet prenait de la quinine; celle-ci n'empêchait pas la maladie de se produire, mais elle était insuffisante à détruire tous les hématozoaires, qui déterminaient des accès fébriles une fois la quinine disparue de l'organisme et après une certaine durée analogue à l'incubation.

Bref, la quinine à titre prophylactique, si elle n'empêche pas toujours l'infection, agit néanmoins pour la rendre moins pathogène. Elle ne détruit pas les sporozoïtes, mais réalise une prophylaxie de la maladie, sinon de l'infection, et reste précieuse, à condition de la donner d'une façon continue et prolongée hors des régions impaludées.

V. — *Actions des médicaments autres que la quinine sur le paludisme expérimental. Conséquences.*

a) PLASMOCHINE. — Les résultats obtenus sur des sujets impaludés ont confirmé les notions déjà classiques sur ce médicament synthétique. Alors que son action sur les gamétocytes est puissante (donc fort utile dans la prophylaxie du paludisme), son action sur les schizontes est faible (donc peu marquée dans le paludisme expérimental).

C'est ce qu'a vérifié entre autres Wagner von Jauregg, qui a même remarqué qu'après un traitement des impaludés à la plasmochine exclusivement la résistance des parasites s'élevait de telle sorte qu'après plusieurs passages des souches les doses employées furent six fois supérieures aux doses primitives, et d'un effet cependant minime.

De même Ciucca, Baltéanu, Ballif, en 1931, ont rapporté les résultats de l'inoculation des paralytiques généraux avec des souches de *P. falciparum*; ils ont traité certains de ces malades avec de la plasmochine, et aucun ne s'est infecté. Mais dans une communication antérieure, en 1930, Ciucca,

Ballif et Irunesco concluait que la plasmochine ne présente pas suffisamment d'avantages pour être utilisée seule, aussi bien dans le paludisme expérimental que dans le paludisme vrai.

Il y a avantage à utiliser la plasmochine composée (quino-plasmine), qui réunit les qualités thérapeutiques de la quinine à l'action gamétocide de la plasmochine.

De plus, les accidents toxiques provoqués par cette dernière substance ne permettent dans aucun cas de dépasser la dose-limite journalière de 0,04 à 0,06 pour 70 kilos de poids; on ne saurait la confier directement aux malades et au personnel auxiliaire comme on le fait avec la quinine dans la lutte antipaludique.

b) 664 FOURNEAU. — C'est un corps dérivé de la quinoléine et aussi de la plasmochine. Il a donné des résultats satisfaisants en malariathérapie à la dose de 0 g. 06 à 0 g. 08 par jour en deux injections sous-cutanées. La dose de 0,10 paraît dangereuse (Monnier).

c) 710 FOURNEAU (RHODOQUINE E). — C'est un autre dérivé de la quinoléine, très actif, contre *P. vivax* à la dose de 0 g. 04 à 0 g. 08 par jour en injections sous-cutanées. Il n'a produit aucun effet sur un porteur de *P. falciparum*. Aucun phénomène d'intolérance n'a été constaté (Monnier, dans le service du Professeur Claude).

d) ARSENICAUX (*Novarsenobenzol*, *stovarsol*). — Ils sont également très efficaces dans la malaria expérimentale à *P. vivax*. Journe rapporte le cas suivant : « Un malade était en traitement par le *stovarsol* pour une paralysie générale; puis il est inoculé, mais, par mégarde, on fait encore une injection de *stovarsol*; à aucun moment le malade ne présentait des symptômes de paludisme. »

e) QUINIOSTOVAR SOL. — Ciucca, Balteanu et Ballif ont également administré préventivement du quiniostovarsol à des impaludés expérimentalement de tierce maligne et reconnu

l'action très efficace de ce médicament. Dans un seul cas sur 80 ils notèrent l'existence de croissants dans la circulation périphérique et cela jusqu'au 10^e jour après l'inoculation.

Mais si le sang de ce malade se montra infectant jusqu'au 2^e jour après le début du traitement, il cessa de l'être par la suite malgré qu'il contînt encore des gamétocytes.

De même, six sujets inoculés avec le sang d'un autre malade traité par le « quiniostovarsol » et porteur malgré ce de gamétocytes n'ont pas présenté d'impaludation.

Donc, le quiniostovarsol est excellent sur les trophozoïtes et les schizontes de la tierce maligne d'inoculation, son action est plus faible sur les gamétocytes de celle-ci (lesquels, d'après les auteurs précédents, n'entretiennent pas la maladie, la schizogamétocie n'existant pas.)

f) ATÉBRINE ET QUINACRINE. — Les premiers essais sur l'homme ont été effectués par Sioli à Dusseldorf et par Peter à Gurbanesti, en Roumanie, qui employèrent ce médicament chez des paralytiques généraux soumis à la malariathérapie par *P. vivax*.

Ces cliniciens reconnurent la nécessité de 3 doses de 0 g. 10 espacées dans la journée, pendant 3 jours consécutifs, soit en tout 0 g. 90, pour obtenir la disparition définitive de la fièvre.

Les 80 paralytiques généraux ainsi traités furent débarrassés d'emblée de leur paludisme d'inoculation.

En doublant les doses, soit 0 g. 60 par jour, et 1 g. 80 en tout, il se produit parfois des vomissements et de la diarrhée, sans autre accident sur l'organisme, en particulier sans lésion du rein et du foie; mais avec ces doses plus élevées, les résultats sur les hématozoaires ne sont pas sensiblement supérieurs. Sioli a déterminé pour l'atébrine ce que l'on nomme le coefficient de sécurité, c'est-à-dire le rapport entre la dose curative 0 g. 90 et la dose minima (0 g. 30), influençant de façon manifeste la courbe fébrile; ce coefficient a pour chiffre 3. Celui de la plasmoquinine est 12 (dose

curative = 0 g. 45; dose active sur l'hyperthermie = 0 g. 0375).

James et Nicol, dans un certain nombre de cas de tierce maligne (souche italienne) provoquée chez des paralytiques généraux, ont eu d'excellents résultats. Une dose quotidienne de 0 g. 30 répétée 5 jours a fait disparaître rapidement la fièvre et les parasites, et sauf dans 1 cas sur 17 on n'a pas observé de rechutes (obs. de 3 à 7 mois).

Enfin, cette année-ci (1933), V. Chorine rapporte également que l'atébrine, à la dose journalière de 0 g. 30 administrée pendant 5 jours, guérit sûrement le paludisme expérimental à *P. vivax*; il a noté quelques accidents, les uns très bénins, comme la coloration jaune de la peau, les autres beaucoup plus graves (une crise épileptiforme, 3 ictus, dont 2 mortels), qu'il attribue non à l'atébrine mais à l'état précaire des paralytiques généraux, dont le système vasculaire est plus ou moins fortement lésé.

CONCLUSIONS

Quoique l'impaludation expérimentale ne puisse être exactement assimilée au paludisme vrai, elle a permis cependant l'acquisition de notions nouvelles sur le paludisme.

1° *Inoculation :*

a) La transmission accidentelle par anophèle du paludisme d'inoculation semble possible mais très rare.

b) Théoriquement, la propagation par simple transport par d'autres insectes piqueurs est également possible.

c) Du sang pauvre en plasmodies est très infectant.

2° *Incubation.*

a) La durée d'incubation de l'impaludation expérimentale est variable; elle dépend de la quantité de parasites inoculés, de leur espèce, des souches, du climat, de la réceptivité des sujets (réceptivité en fonction des groupes sanguins et des antécédents paludéens).

b) Il convient de distinguer une incubation parasitaire et une incubation thermique.

c) Les premiers signes d'invasion sont les signes sanguins (leucopénie, monocytose, hypoalbuminose).

3° *Prémunition :*

a) Il existe une certaine prémunition contre l'impaludation : incubations prolongées, échecs d'inoculations, réactions biologiques (?).

b) De nouveaux arguments ont pu être apportés à la notion de guérison rapide et spontanée du paludisme.

c) La biologie de l'anophèle a été précisée (mode de contamination, durée d'infection).

4° *Evolution :*

a) L'évolution de l'impaludation expérimentale est variable, les types de fièvre n'étant pas constants et dépendant surtout du terrain.

b) La théorie pluraliste de l'hématozoaire se vérifie.

5° *Thérapeutique :*

a) Qu'elle agisse directement sur l'hématozoaire ou en renforçant de mystérieuses défenses de l'organisme, l'emploi retardé de la quinine est préconisé par certains pour permettre la mise en prémunition de l'organisme.

b) L'action préventive de la quinine sur la maladie palustre est vérifiée, mais ce médicament doit être donné de façon régulière et prolongée.

c) Le bon état général du sujet est un élément essentiel de protection.

d) L'étude des médicaments antimalariques synthétiques bénéficie chaque jour de la malariathérapie.

Vu : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

H. BONNIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 2 décembre 1933.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ASCIONE et MARIOTTI. — Passage du parasite palustre dans le liquide céphalo-rachidien et son comportement vis-à-vis des bougies poreuses. *Atti. R. Academia d. Sc. med. chir. di Napoli*, vol. LXXXV, 1932, et aussi Congrès d'hygiène méditerranéen, sept. 1932.
- ASSENDELT (Van). — Beihefte zum archiv für schiffs und tropen hygiene pathologie und therapie exotischer krankheiten (Impf-malaria). *Arch. für schiffs und tropen hygiene*, 1931.
- BARZILAI-VIVALDI (G.) et KAUDERS (O.). — Die Impfmalaria experimentell durch anophelen nicht ubertragobar. *Wien. Klin. Wochenschr.*, oct. 1924, n° 41.
- CHEVALLIER (P.). — Quelques particularités des réimpaludations thérapeutiques. *Bull. des Sc. Méd. des hôpitaux de Paris*, 1929, p. 1189.
- CHORINE (V.). — L'atébrine dans le traitement du paludisme. *Bull. Soc. path. exotique*, 1933, p. 773.
- CIUCCA, BALLIF, VIERU. — Evolution des formes sexuées dans l'infection malarique expérimentale par transfusion de sang virulent. *Soc. roum. de biol., sect. Jassy*, déc. 1928.
- Sur la biologie de l'hématozoaire dans l'infection expérimentale par le sang virulent. *Soc. de biol.*, 1929.
- Immunité dans le paludisme expérimental. *Arch. roum. de pathol. expérim. et de microbiol.*, juin 1930.
- CIUCCA, BALTEANU, BALLIF. — Paludisme expérimental. Traitement abortif. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, 1931, p. 645.
- CIUCCA, IRUNESCO, BALLIF, VIERU. — Recherches sur l'emploi de la plasmochine pure dans le paludisme. *Arch. roum. de pathol. expérim. et microbiol.*, t. III, 1930, p. 85.

CLAUDE. — *Ann. médico-psychologiques*, 1931, p. 176.

— Traitement de la paralysie générale. *Monde médical*, 15 août 1925.

CLAUDE, TARGOWLA et CÉNAC. — Le traitement de la paralysie générale par le paludisme expérimental. *Ann. de méd.*, 21 mars 1927.

CLAUDE et TARGOWLA. — Traitement de la paralysie générale. *L'Encéphale*, juillet-août 1925, n° 7.

CLAYTON LANE. — New knowledge of malaria gained from its therapeutic use in general paralysis. Sectional editor. *Tropical diseases Bull.*, 1926.

CORRADI. — La formule leucocytaire dans la période d'incubation du paludisme expérimental. *Il Policlinico*, sezione medica, juill. 1929.

CUBONI (E.) et MILANI (C.). — Incubazione della malaria nell'uomo ed immunità antimalarica. *Boll. istit. sieroter. Milanese*, t. X, f. 5, mai 1931.

DATTNER (B.) et KAUDERS (O.). — Klinische und experimentelle studien zur therapeutischen Impfmalaria, 1924, Leipsig et Vienna.

DAVIDSON (T. W.). — Treatment of general paralysis by malaria. *Brit. med. Journ.*, n° 3349, 1925, p. 452.

DECOURT (Ph.). — Traitement des paludismes anciens par spléno-contractions adrénaliniques répétées. *Rev. de méd. et d'hyg. trop.*, 1931.

DUCOSTÉ. — Impaludation cérébrale. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1932.

ENGEL (R.). — Die ubertragbarkeit der Impfmalaria durch anophelen. *Deutsch. med. Wochenschr.*, t. XLII, nov. 1925, p. 1738.

EUSTATZIU et IONESCO. — Pathogénie de l'accès de malaria. *Arch. roum. de path. expér.*, 1929, p. 387.

FRIBOURG-BLANC. — Traitement de la paralysie générale et du tabes par la malaria provoquée, Masson et C^{ie}, 1929.

GRANT et SILVERSTON. — The Wittinghaim (W) strain of artificially induced malaria. Observations made during the treatment

- of general paralysis and tabes dorsalis. *Journ. Trop. med. and hyg.*, avril 1926, vol. 29.
- GRAVIER et MORENAS. — Paludisme à incubation prolongée. *Lyon médical*, 1930, p. 155.
- GORDON (R. M.). — Changes in the blood in primary malaria. *Ann. of trop. med. and parasit.*, t. XVIII, déc. 1924.
- HENRY (A. F. X.). — Séroflocculation palustre. Compte rendu du II^e Congrès international du paludisme. Alger, 1930.
- HERRMANN (G.) et HLISNIKOWSKI. — Blutnuppen und verlauf der Impfmalaria. *Med. Klin.*, nov. 1928.
- HERRMANN (O.) et LIPSCHITZ. — Intradermoréaction dans la malaria. *Riforma medica*, nov. 1930, p. 187.
- HETCH-ELEDA (M.). — Zur Frage der fiebertypus der Impfmalaria. *Wien Klin. Wochenschr.*, vol. 43, mars 1930.
- JAMES et SHUTE. — Rapports sur les premiers résultats fournis par les travaux de laboratoire sur le paludisme en Angleterre. *Publications de la S. D. N.*, « Hygiène », 1926.
- JAMES (S. P.). — Some general results of a study of induced malaria in England. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, t. XXIV, mars 1931, p. 477-538.
- History of a group of anopheles mosquitoes infected with Plasmodium vivax (Grassi et Feletti).
- *Arb. ub. Tropenkr. Hamb. Univ. Abandl.*, t. XXVI, n° 2.
- JOURNE (H.). — Thèse Paris, 1932.
- KAUDERS (O.). — Was hat die malariatherapie der parasitenkunde geleast ? *Wien. Med. Wochenschr.*, 1928, p. 917.
- KAUDERS (O.) et HORN. — Immunitätsstudien bei Impfmalaria. *Centralblt f. Bakter.*, I, t. CIV, 1927.
- KEINING et SEREFIS. — Biologische Studien bei Impfmalaria. *Arch. f. sch. u. trop. Hyg.*, t. XXXIII, 1929.
- KIKUTH, SIOLI, PETER. — Action de l'atébrine sur l'inoculation malarique de la paralysie générale. *Deutch. Med. Wochenschr.*, avril 1932.
- KLING. — In treatment by malaria is there danger of spread of infection ? *Semana medica*, juin 1926.
- KOPELOFF (N.) et FIERTZ (C.). — The clinical significance of the life

- cycle of the parasite in induced Malaria. *Amer. Journ. med. sciences*, nov. 1928.
- KORTEWEG (P. C.). — De aavangskoorts der malaria tertiana. *Nederl. Tijdschr. v. geneesk.*, avril 1924.
- LAMBERT (L.). — L'accès paludéen ne paraît pas être dû à un choc hémoclasique. *Bull. Soc. biol.*, 1928.
- LE BOURDELLÉS, LIÉGEOIS, CHABRELIÉ. — La séroflocculation du paludisme. *Arch. de méd. et pharm. milit.*, 1930.
- LE BOURDELLÉS. — Sur la pathogénie du paludisme. *Paris médical*, 1929.
- LE DANTEC. — Précis de pathologie exotique. Collection Testut.
- LEISERMANN. — Etude sur la malaria expérimentale. *Arch. sch. u. Tropen hyg.*, t. XXXVI, 1932.
- MANSON-BAHR (P.). — A case of resistance to benign tertian malaria infection. *Trans. Roy. Soc. of. Tr. M. a Hyg.*, mars 1929.
- MARCHOUX. — Le Paludisme.
- MARCHOUX et MACÉ. — Cas d'inoculation positive sans réaction thermique. *Soc. de biol.*, 1928.
- MARGINESU (P.). — Contributo allo studio dell'infezione malarica sperimentale. *Giorno di clin. med.*, juin 1929.
- MARINESCŌ et SWIFT. — Inoculation expérimentale de la malaria par voie rachidienne. *Soc. de biol.*, 1928.
- MARIOTTI et SEINDI. — Tentative d'inoculation d'un virus malarique neurotrope. *R. Ac. sc. medic. chir. Napoli*, avril 1932.
- MAYR (J.). — Zur pathogenese der Impfmalaria. *Munch. med. Wochenschr.*, déc. 1928.
- MONNIER. — Essai d'un dérivé de la quinoléine (664, Fourneau) dans la maladie expérimentale. *Bull. Soc. path. exot.*, t. XXIV, 1931.
- MORAS (F.). — Ueber der verlauf der Impfmalaria. *Wien. Klin. Wochenschr.*, janv. 1926.
- MÜHLENS et KIRSCHBAUM. — Observations parasitologiques tirées de la malaria d'inoculation. *Arch. f. schiffs. v. Trop. Hyg.*, avril 1924.

- NICOLE et STEEL. — Results of second introduction of malaria in general paralysis of insane. *Journ. neurol. et psychopath.*, 1927, p. 208.
- Immunité acquise à l'inoculation malarique. *Journ. of trop. med. and hyg.*, t. XXIX, 1926.
- PAOLETTI (Umberto). — Reperti ématologici nei paralitici e terapia malarica. *Policlinico*, Sez. Med., oct. 1928.
- PIJPER et RUSSEL. — Observations on inoculated malaria. *South. African Med. Rec.*, mai 1925.
- PLEHN (A.). — Cas de quinio-résistance. *Arch. f. sch. u. Trop. Hyg.*, t. XXXI, 1927.
- Beobachtungen bei paralytischer malaria. *Arch. f. sch. u. Trop. Hyg.*, t. XXIX, 1925.
- RIEUX. — A propos de la malariathérapie. *Journ. des prat.*, mars 1928.
- ROGERS (Léonard). — Recent advances in tropical medicine.
- RUDOLF (G. M. de). — Feuille de température dans la malaria d'inoculation. *Journ. of trop. med. a hyg.*, t. XXVII, oct. 1924.
- RUDOLF et RAMSAY. — Erythrocytosis artificially induced malaria. *Ann. trop. med. et parasit.*, déc. 1925.
- SCHADOW. — L'impaludation artificielle source de paludisme congénital. *Munch. Med. Wochenschr.*, t. LXXVII, n° 28.
- SCHAMBERG. — Experiences with malaria inoculation in syphilis. *Bull. N. Y. Ac. med.*, 1928, p. 329.
- VALLEJO NAJERA. — Algunas observaciones clinicas acerca del paludismo terapeutico. *Med. Paises Calidos*, juill. 1928.
- WAGNER VON JAUREGG. — La malariathérapie. *Arch. dermat. syph.*, 1929, p. 649.
- La malariathérapie. *Wien. Med. Wochenschr.*, 25 févr. 1928.
- Le traitement de la paralysie générale par les injections. *Munch. Med. Wochenschr.*, janv. 1931.
- Existe-t-il le danger de la malariathérapie pour le voisinage ? *Wien. Klin. Wochenschr.*, juin 1933.
- WETHMAR. — Groupes sanguins et paludisme par inoculation. *Klin. Wochenschr.*, 8 oct. 1927.

WENDLBERGER. — Inoculation de la malaria et isoagglutinines.

Wien. Klin. Wochenschr., juill. 1930, p. 932.

WICKELS et MAAS. — Transmission du paludisme inoculé, par les anophèles. *Klin. Wochenschr.*, 13 mai 1933.

YORKE (Warrington) et MACFIE. — Observations de malaria faites durant le traitement de la paralysie générale. *Trans. of the R. Soc. of Trop. med. and Hyg.*, 20 mars et 13 mai 1924.

— Observations de malaria faites durant le trait. de la paralysie générale. *Trans. of the R. Soc. of Trop. med. and Hyg.*, t. XIX, 1925, p. 103.

ZALMAN COHN. — Contribution à l'étude de l'impaludation répétée dans le traitement de la paralysie générale. Thèse Paris, 1930.

